



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
“FEDERICO II”
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE E TECNOLOGIE
DIAGNOSTICO - TERAPEUTICHE AVANZATE
(20° ciclo)

Tesi di dottorato
**“T.M.E. valutazione post-operatoria e follow-up
oncologico”**

Coordinatore
Chiar.mo Prof.A. RENDA

Dottorando
Dott. Pietro Lombari

ANNO ACCADEMICO 2006-2007

INDICE

| | | |
|--------------------------------|----|--------|
| INTRODUZIONE | >> | Pag. 3 |
| CENNI DI ANATOMIA | >> | 5 |
| CENNI DI TECNICA CHIRURGICA | >> | 13 |
| TRATTAMENTO NEOADIUVANTE | >> | 21 |
| IL PATOLOGO COME VARIABILE | >> | 29 |
| CASISTICA | >> | 31 |
| CONSIDERAZIONI | >> | 38 |
| COMPLICANZE | >> | 47 |
| <i>Deiscenze anastomotiche</i> | | |
| <i>Mortalità operatoria</i> | | |
| <i>Qualità di vita</i> | | |
| <i>Sequela genito-urinarie</i> | | |
| <i>Risultati oncologici</i> | | |
| CONCLUSIONI | >> | 63 |
| BIBLIOGRAFIA | >> | 65 |

INTRODUZIONE

Il cancro del colon-retto rappresenta per incidenza la quarta neoplasia nel mondo, collocandosi al secondo posto come causa di morte negli uomini e al terzo posto nelle donne ⁽¹⁾. Nei paesi occidentali è la neoplasia più frequente dell'apparato digerente con 44.000 nuovi casi/anno e 29.000 decessi/anno in Europa.

La localizzazione rettale rappresenta circa il 35-46% dei casi ⁽¹⁾.ed ha delle peculiarità cliniche (difatti raramente dà ascite e carcinosi peritoneale) e di diffusione (ematogena tardiva e linfatica precoce) che ne condizionano l'approccio terapeutico in termini di scelta dell'intervento e di trattamenti adiuvanti e/o complementari.

Sebbene siano state descritte varie procedure chirurgiche nella pratica i trattamenti di scelta per tale tumore si possono essenzialmente dividere in locali (per via transanale), addominali

ed addomino-perineali, associati ad una linfectomia più o meno estesa. Due punti cruciali attualmente universalmente riconosciuti possono significativamente condizionare i risultati funzionali in termini di qualità di vita per recidiva locale e sopravvivenza: l'Escissione Totale del Mesoretto (T.M.E.) e la Nerve Sparing Technique (N.S.T.).

Rivedendo la letteratura recente e l'esperienza multidisciplinare del dipartimento di Scienze Chirurgiche, anestesio-logiche-rianimatoie e dell'emergenze dell'Università Federico II di Napoli, , in collaborazione con oncologi, radioterapisti ed anatomopatologi, si è cercato di valutare come una la corretta esecuzione della TME porti a migliori risultati oncologici e funzionali.

CENNI DI ANATOMIA

Il retto ha forma cilindrica e lunghezza variabile dai 12 – 15 cm, il suo limite prossimale è la giunzione sigmoideo-rettale, all'altezza del corpo della III vertebra sacrale⁽²⁾, mentre il limite distale è rappresentato dall'anello rettale ad 1,5 cm dalla linea pettinata ("anorectal ring" secondo gli Autori anglosassoni)⁽³⁾.

Anatomicamente è diviso in prossimale (intraperitoneale) e distale (extraperitoneale), mentre dal punto di vista anatomico-chirurgico si distinguono tre porzioni: superiore, medio (5,5-10 cm al di sopra della giunzione ano-rettale) ed inferiore. **(Fig. 1).**

(Figura modificata da Paletto Vol. 4 tomo I)

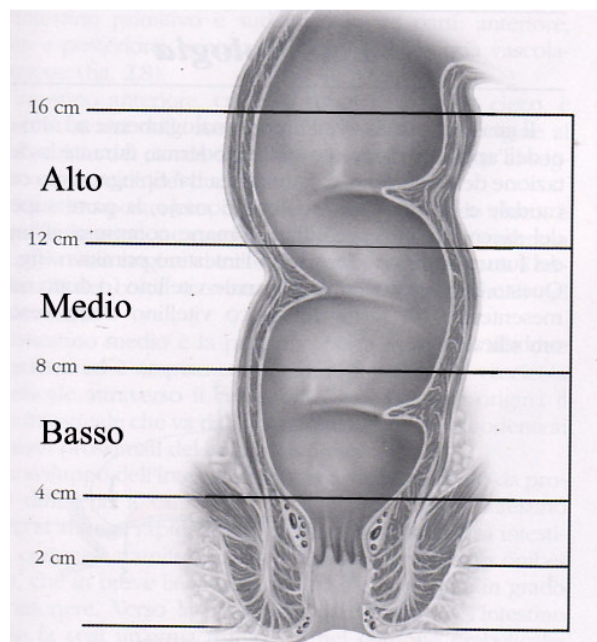


Fig. 1

Il mesoretto rappresenta il tessuto linfovascolare che avvolge completamente il retto sottoperitoneale, spesso sulla faccia posteriore e laterale e molto sottile sulla faccia anteriore, delimitato dalla muscolatura del retto e dalla fascia mesoretale (**Fig. 2**). (Figura modificata da Paletto Vol. 4 tomo I)

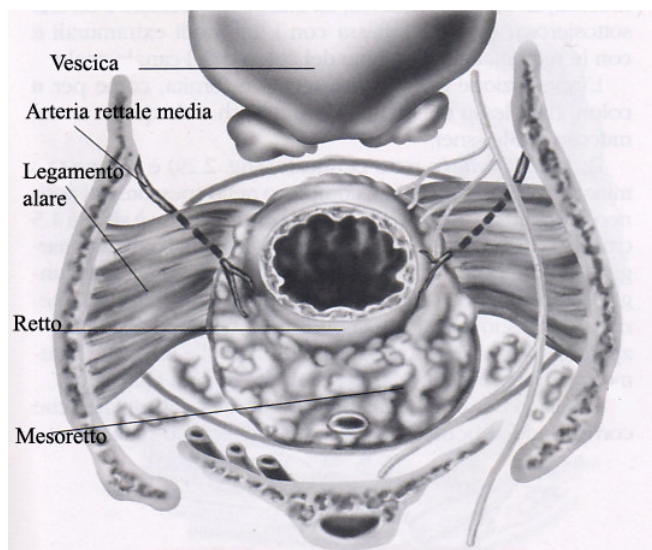


Fig. 2

Il mesoretto è circondato dalla **Fascia Pelvica Perirettale**^(4,5) , questa è una doppia struttura cellulo-fibrosa con una componente **Viscerale Fascia Mesoretale** (**Fig. 3**) ed una **Parietale**,

quest'ultima è costituita *Posteriormente* dalle fasce pre-sacrale e retto-sacrale (**Fascia di Waldeyer**)^(6,7); *Lateralmente* dalle fasce dei muscoli piramidale, elevatore dell'ano, otturatore interno; *Anteriormente* dalla fascia retto-prostatica nell'uomo di **Denonvilliers**^(8,9,10) e fascia retto-vaginale nella donna (**Fig. 4**).

(Figura modificata da Paletto Vol. 4 tomo I)

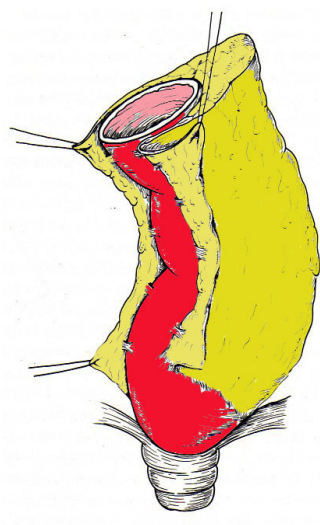


Fig. 3

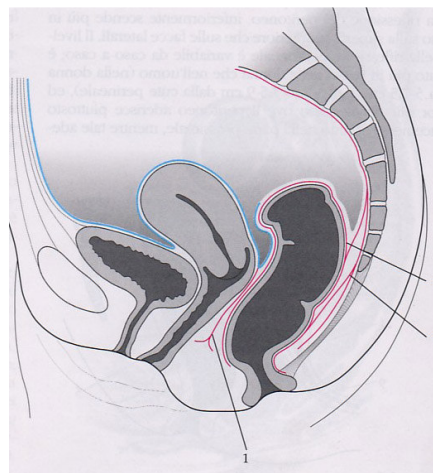


Fig. 4

- 1) Fascia di Denonvilliers
- 2) Fascia di Waldeyer
- 3) Fascia Mesorettale

La vascolarizzazione: è assicurata da tre peduncoli largamente anastomizzati da una rete sotto-mucosa particolarmente evidente a livello del retto basso (**Fig. 5**). *(Figura modificata da Paletto Vol. 4 tomo I)*

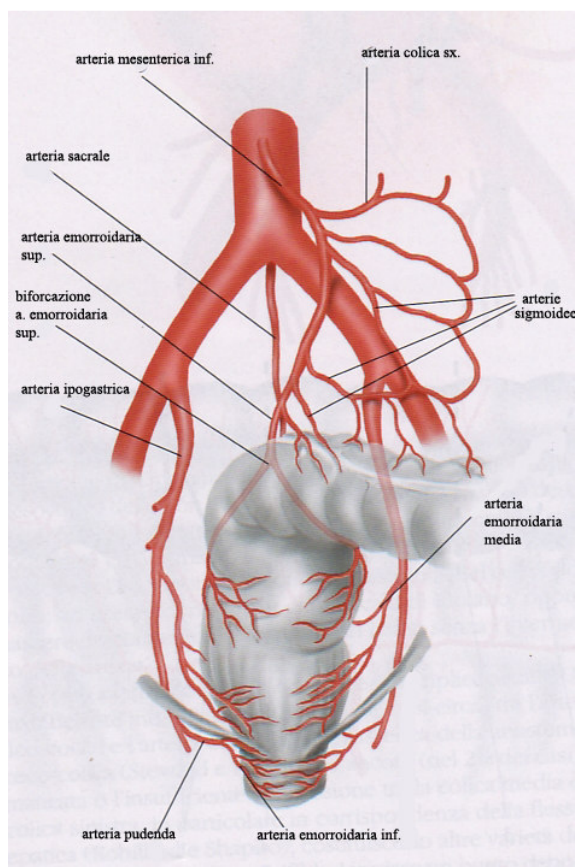


Fig. 5

L'innervazione: Dipende dai sistemi simpatico e parasimpatico, ognuno dei quali, dà origine a rami che si fondono a livello dei plessi pelvici.

Dal centro simpatico toraco-lombare T11, T12, L1, nascono i rami somatici e vegetativi le cui fibre vanno a raggiungere il **Plesso Ipogastrico Superiore**, situato non a livello della biforcazione aortica, ma sempre spostato verso sinistra, a volte sulla parete anteriore dell'arteria iliaca comune di sinistra, ed in alcuni casi estremi a livello della biforcazione di questa. Da tale plesso originano i due **Nervi Ipogastrici** destro e sinistro, che decorrono esternamente alla fascia recti, nella quale non penetrano, fino a raggiungere su ogni lato i **Plessi Pelvici Laterali**.

Per meglio comprendere il loro decorso si può dire che: *“la chirurgia del retto si esegue all'interno del decorso degli ureteri, quella del mesoretto si esegue all'interno del decorso dei nervi ipogastrici”*⁽¹¹⁾.

Dal sistema parasimpatico sacrale derivano i nervi erigendi, fuoriusciti dai rami anteriori delle radici sacrali S2, S3, S4. Essi decorrono sulla faccia anteriore dei muscoli piramidali, fino a raggiungere su ogni lato i plessi pelvici laterali.

L'unione dei nervi erigendi, dei nervi ipogastrici e del plesso pelvico configura una "Y" rovesciata⁽¹²⁾ (**Fig. 6**).

Il sistema Simpatico è essenziale per un corretto funzionamento del detrusore vescicale, della fisiologia dell'eiaculazione nell'uomo e della lubrificazione nella donna.

Il Parasimpatico è essenziale per il mantenimento della funzione erettiva da cui il termine classico di nervi erigendi^(13,14,15).

(Figura modificata da Paletto Vol. 4 tomo I)

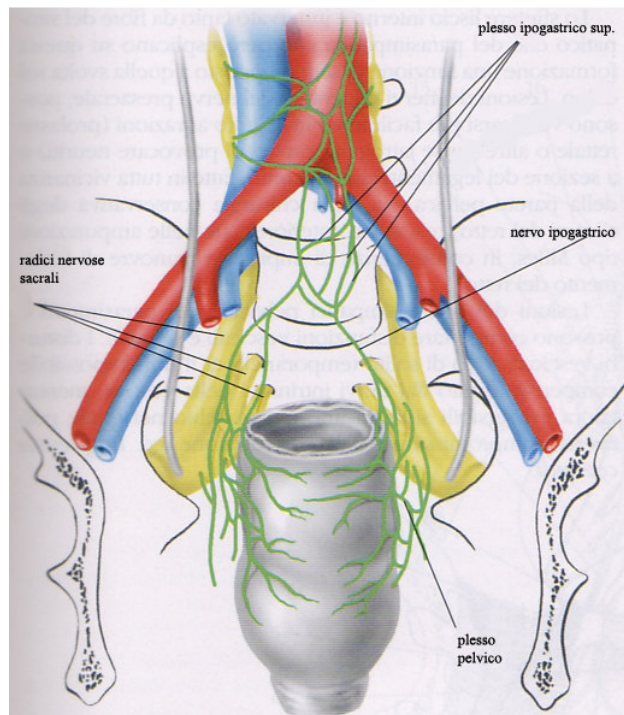


Fig. 6

Il drenaggio linfatico del retto è satellite delle arterie ed avviene essenzialmente verso il peduncolo rettale superiore attraverso il mesoretto, mentre i linfatici che drenano il retto perineale e la giunzione ano-rettale, possono dirigersi lateralmente verso le strutture perineali e verso l'alto al di fuori della fascia recti, andando a coinvolgere i linfonodi iliaci interni od esterni ed i linfonodi inguinali, seguendo la rete linfatica pudenda o sottocutanea⁽¹²⁾.

La particolarità di tale drenaggio linfatico spiega in parte perché il rischio di recidiva locoregionale è tanto più elevato quanto più la lesione è distale (**Fig. 7**). *(Figura modificata da Paletto Vol. 4 tomo I)*

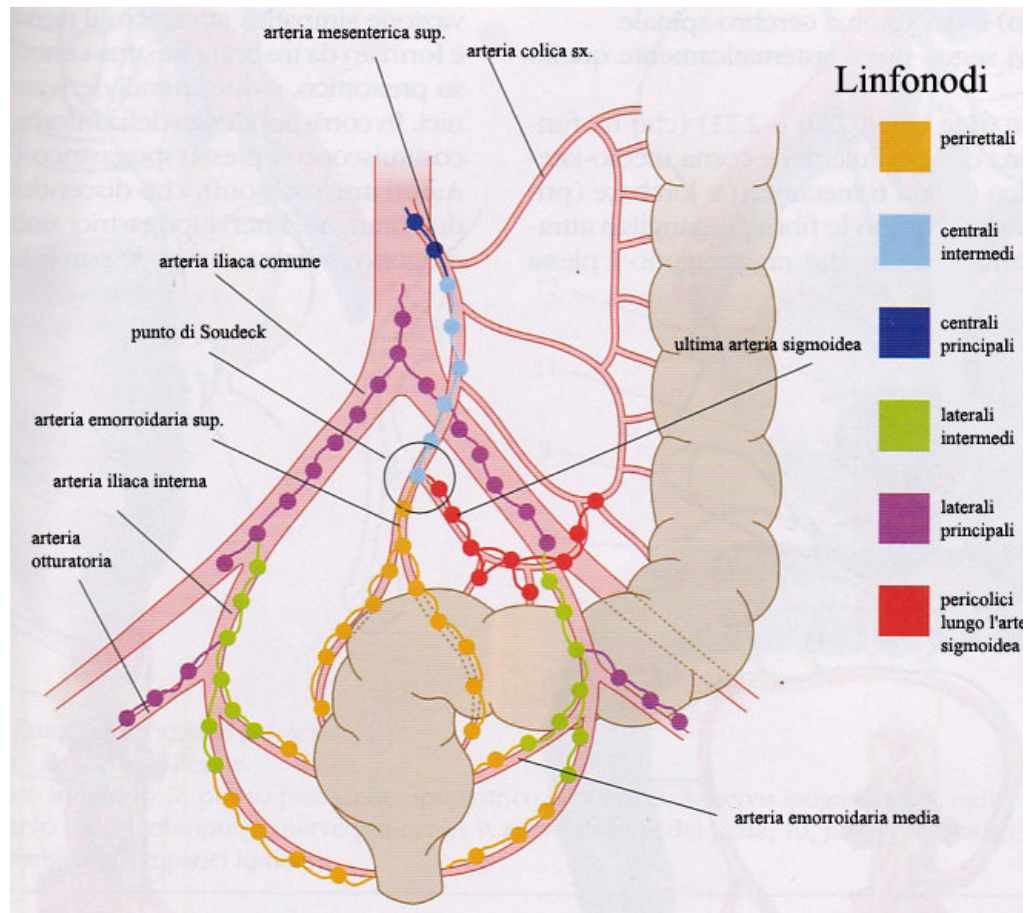


Fig. 7

CENNI DI CHIRURGIA

Nel XX secolo la chirurgia del cancro del retto ha conosciuto un rapido e decisivo cambiamento.

Sin dal 1908 i principi basilari erano l'asportazione del tumore e del drenaggio linfatico, basati su studi autoptici e principalmente sugli insegnamenti di sir Ernst Miles.

Gli interventi che prevedevano il salvataggio dell'apparato sfinteriale e quindi della continenza furono introdotti da Dixon alla fine degli anni '30. Molti così tra il '40 ed il '70 iniziarono a confezionare anastomosi colo-rettali extraperitoneali, ma le recidive locali toccavano una media del 30% e la sopravvivenza a 5 anni oscillava tra il 27 ed il 42%. Le ricerche in campo chirurgico furono rivolte al miglioramento dei risultati oncologici essenzialmente in due direzioni: il perfezionamento delle tecniche chirurgiche e l'adozione di terapie complementari. Negli anni '90 i chirurghi hanno cercato così di perfezionare le tecniche di asportazione del retto dal promontorio sacrale al pavimento pelvico, che hanno portato a due concetti da considerare pietre

miliari della chirurgia del retto: l'asportazione del mesoretto e la "nerve sparing technique", descritte in dettaglio successivamente.

Attualmente esistono diverse procedure chirurgiche, che si possono essenzialmente dividere in locali (per via transanale), addominali ed addomino-perineali, associati ad una linfectomia più o meno estesa.

La sede e lo stadio della neoplasia alla diagnosi condizionano in primo luogo le opzioni terapeutiche e la scelta tra i principali interventi chirurgici per cancro del retto indicati in tabella 1.

Tabella 1

- AMPUTAZIONE ADDOMINO-PERINEALE (APR)

Procedure di salvataggio degli sfinteri:

- RESEZIONE ANTERIORE BASSA (LAR)
- RESEZIONE ANTERIORE ULTRA-BASSA (CAA)

Amputazione addomino-perineale (APR)

L'APR è indicata per le neoplasie del III inferiore o per tumori grossi localmente avanzati con compromissione degli sfinteri. Questa tecnica consta di un tempo addominale (escissione totale del mesoretto, legatura della vena mesenterica inferiore VMI al di sotto del bordo inferiore del pancreas, legatura o meno dell'arteria mesenterica inferiore AMI all'origine, confezionamento di colostomia definitiva) ed uno perineale (asportazione del retto e del suo apparato sfinterico). Tali tempi possono anche essere condotti contemporaneamente grazie alla simultanea partecipazione di equipe distinte.

Negli ultimi anni il numero di pazienti sottoposti a APR è andato riducendosi, in percentuali che oscillano nelle differenti casistiche, dal 9 al 68% (in media 40%)(^{16,17,18}). **Le procedure di salvataggio degli sfinteri** sono una possibile opzione, ma devono essere valutate in base alle dimensioni corporee, alla sede, alla diffusione del tumore, alle condizioni sfinteriali ed alle capacità tecniche del chirurgo.

Resezione anteriore del retto (RAR)

La maggior parte dei tumori del III superiore possono essere trattati con RAR.

Le manovre consigliate sono la sezione del retto e del mesoretto almeno 5 cm dal bordo inferiore della lesione, la legatura della VMI al di sotto del bordo inferiore del pancreas, la legatura o meno dell'AMI all'origine, la conservazione del canale anale munito del suo apparato sfinterico, il confezionamento di anastomosi tra colon e retto residuo, così da evitare la colostomia definitiva⁽¹⁹⁾.

Procedure di salvataggio degli sfinteri (SSP)

Le possibilità terapeutiche per i tumori del III superiore - medio sono una **Resezione Anteriore bassa (LAR)** con escissione totale del mesoretto; mentre per i tumori del III inferiore si può praticare una **Resezione Anteriore ultra-bassa con anastomosi colo-anale (CAA)**, seguita da diversione temporanea (ileo o colostomia) e ripristino della canalizzazione dopo 8-12 settimane.

Infine si possono analizzare gli interventi che vanno sotto il termine di **“Intersphincteric resection”** che riguardano i tumori invasivi degli sfinteri a meno di 2 cm dal margine anale.

Tali procedure prevedono il sacrificio completo dello sfintere interno e resezione-anastomosi dello sfintere esterno^(20,21).

Un'altra importante problematica è quella della bonifica dei linfonodi pelvici laterali, tributari del territorio dai vasi iliaci (arteria interna, esterna, comune) ed otturatori ⁽²²⁾. Il significato della **linfadenectomia pelvica laterale**, molto in uso nei paesi asiatici, è ancora discusso. Non esistono al momento studi che possano chiarire il significato di una metastasi in questo territorio. Non si comprende ancora se si tratta di metastasi regionali o sistemiche e quindi se si può definire la chirurgia curativa o stadiativa ^(23,24).

Escissione Transanale

In pazienti opportunamente selezionati (Stadiazione clinica T1 - T2 Diametro < 3 cm, Neoplasia non ulcerata) con lesioni del terzo medio o inferiore del retto, l'escissione locale transanale dà risultati sovrapponibili all'APR in termini di frequenza di recidive e sopravvivenza, assicurando però una degenza più breve ed una minor morbidità post-operatoria^(25,26).

L'intervento consiste in un'asportazione locale a tutto spessore della parete rettale.

L'esame istologico dovrà confermare: che si tratta di un G1-G2 con assenza d'invasione vascolare e/o linfatica e negatività dei margini^(27,28).

Nei tumori T2 , il rischio di interessamento linfonodale è del 11-20%⁽²⁹⁾, per tale motivo alcuni autori consigliano di far seguire l'intervento chirurgico tradizionale^(30,26). Alcune possibili tecniche sono:

Tecnica di Francillon o del paracadute (Fig. 8);

la Tecnica del lembo trattore o a racchetta (Fig. 9);

la Microchirurgia Endoscopica Transanale (TEM) (Fig. 10).

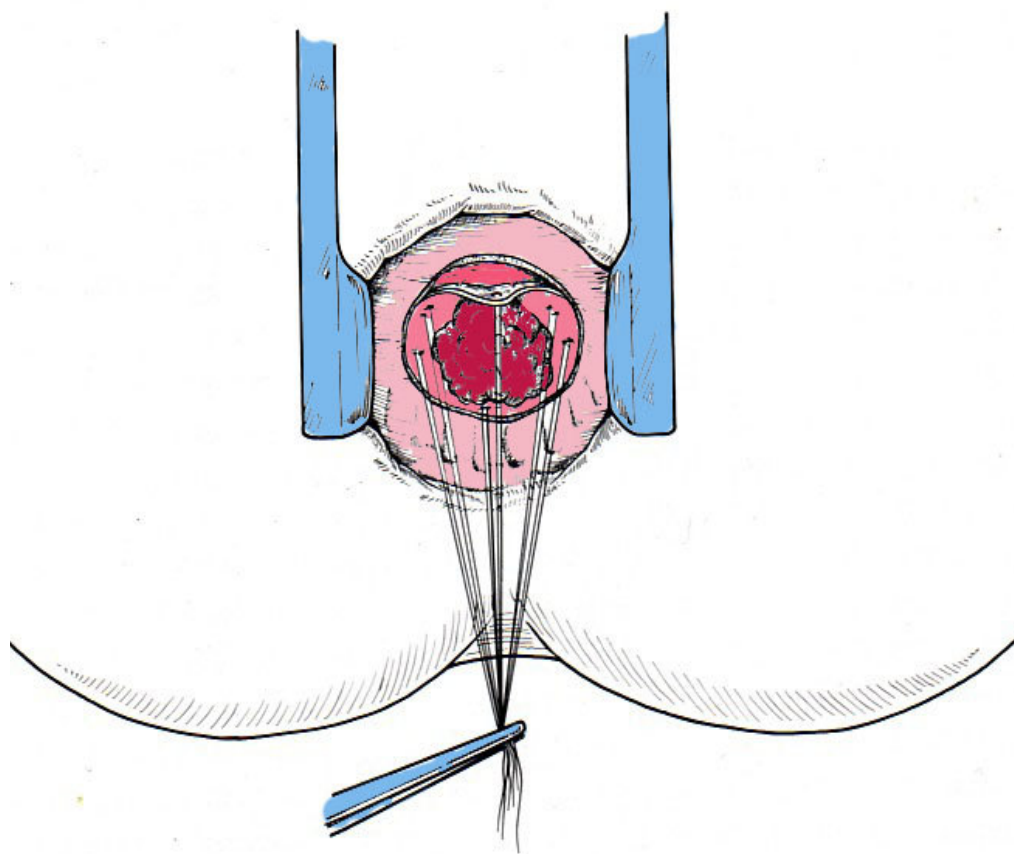


Fig. 8 Tecnica di Francillon o del paracadute

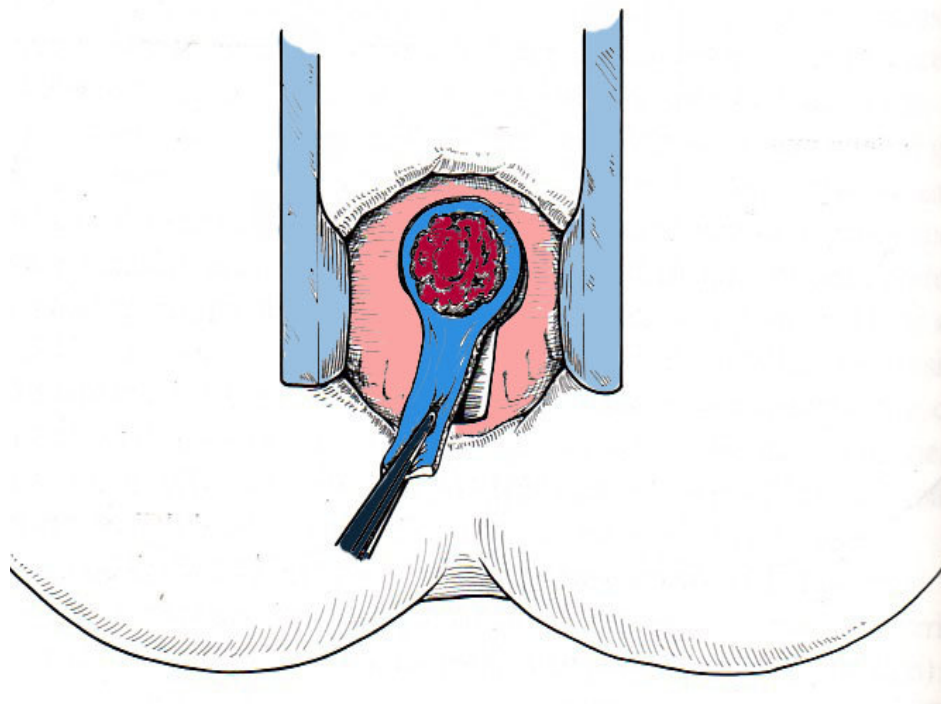


Fig. 9 Tecnica del lembo trattore o a racchetta

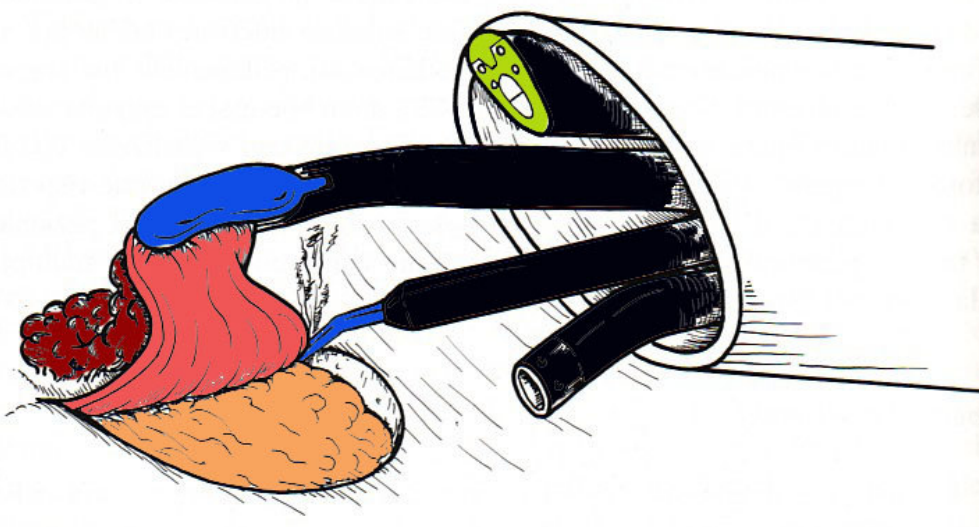


Fig. 10 Microchirurgia Endoscopica Transanale (TEM)

TRATTAMENTO NEOADIUVANTE

Attualmente la chirurgia svolge un ruolo preminente nel trattamento del carcinoma del retto, ma la storia naturale della neoplasia è caratterizzata da un elevato tasso di recidiva locale, che fino alla fine degli anni '80 si attestava su valori superiori al 20% ⁽³¹⁾. Per tale motivo, la terapia adiuvante delle neoplasie rettali comprende sia la radioterapia che la chemioterapia con un regime contenente 5Fluorouracile. Numerosi studi, infatti, che hanno confrontato il solo trattamento chirurgico con un trattamento adiuvante radioterapico, chemioterapico o con la combinazione radio-chemioterapia, hanno dimostrato la superiorità del trattamento combinato, che è in grado sia di ridurre significativamente il rischio di recidiva locale che di aumentare la sopravvivenza globale (Tabella 2).

| Studio | Trattamenti | Recidive locali (%) | Sopravvivenza a 5 anni (%) |
|-------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| GITSG (3) | Chirurgia | 24 | 44 |
| | Chirurgia + RT | 20 | 52 |
| | Chirurgia + CT | 27 | 50 |
| | Chirurgia + RT + CT | 11 | 59 |
| NSABP R-01 (4) | Chirurgia | 25 | 43 |
| | Chirurgia + RT | 16 | 43 |
| | Chirurgia + CT | 21 | 53 |
| Mayo/ NCCTG (5) | Chirurgia + RT | 25 | 48 |
| | Chirurgia + RT + CT | 14 | 57 |
| | | | |
| Tveit et al. (6) | Chirurgia | 30 | 50 |
| | Chirurgia + RT + CT | 12 | 64 |
| | | | |
| NSABP R-02 (7) | Chirurgia + CT | 13 | 65 |
| | Chirurgia + RT + CT | 8 | 66 |
| | | | |

Tabella 2

A partire dagli anni novanta, soprattutto in Europa, è stata introdotta la radioterapia pre-operatoria. I vantaggi potenziali della radioterapia pre-operatoria includono il downstaging e il downsizing delle neoplasia, la possibilità di intervenire

radicalmente sui tumori localmente avanzati (T4) e di preservare lo sfintere anale in tumori localizzati al tratto distale del retto. Nei pazienti sottoposti a radioterapia pre-operatoria, si osserva un tasso di Risposte Obiettive (RO) del 65-70% e di Risposte Patologiche Complete (pRC) del 5-10%; nel complesso, la radioterapia pre-operatoria riduce significativamente il tasso di recidive locali e, in alcuni studi, prolunga anche la sopravvivenza. L'unico studio sinora pubblicato che ha confrontato la radioterapia pre-operatoria alla post-operatoria, ha evidenziato un tasso di recidive locali dopo 5 anni del 12.5% nel gruppo di pazienti trattati con radioterapia pre-operatoria, versus il 20% nel gruppo trattato con radioterapia post-operatoria ⁽³²⁾.

Nel 2001 è stata pubblicata una metanalisi condotta dal CCCG (Colorectal Cancer Collaborative Group) su 8507 pazienti arruolati in 22 studi clinici randomizzati che hanno valutato l'aggiunta della radioterapia (pre- o post-operatoria) alla sola chirurgia; complessivamente, la radioterapia (sia pre- che post-operatoria) riduce in modo significativo il rischio di recidiva locale, ma non influenza la sopravvivenza globale ⁽³³⁾. Tuttavia,

l'analisi di sottogruppo per i soli studi che hanno utilizzato la radioterapia pre-operatoria, indica una più marcata riduzione delle recidive locali (circa la metà) e una riduzione anche della mortalità tumore-specifica ⁽³³⁾.

L'aggiunta di chemioterapia alla radioterapia preoperatoria è stata valutata inizialmente nei pazienti con neoplasia rettale inoperabile. Diversi autori hanno valutato, in studi di fase II, l'attività della combinazione radio-chemioterapica preoperatoria. Nella maggior parte degli studi clinici il trattamento chemioterapico comprende 5-Fluorouracile, farmaco cardine nel trattamento delle neoplasie colo-rettali, che ha dimostrato attività radiosensibilizzante in studi preclinici ⁽³⁴⁾. Al fine di aumentare l'attività della combinazione chemio-radioterapica, il Fluorouracile è stato utilizzato con modalità e secondo schedule differenti; la schedula di somministrazione che ha dimostrato un vantaggio rispetto alle altre è risultata l'infusione protratta ^(35, 36). La comparazione diretta del trattamento combinato radio-chemioterapico verso la sola radioterapia pre-operatoria, ha dimostrando che il 90% delle neoplasie inizialmente non resecabili

è suscettibile di radicalità chirurgica nei pazienti trattati con chemio-radioterapia, verso il 64% dei casi che ricevono solo radioterapia ⁽³⁷⁾, definendo, quindi, la superiorità del trattamento combinato pre-operatorio, almeno per i casi di neoplasia del retto localmente avanzati e inizialmente non operabili.

Il raggiungimento di una pRC è un obiettivo molto importante. In letteratura esistono numerose segnalazioni di una stretta correlazione tra entità della risposta alla chemio-radioterapia pre-operatoria ed il controllo locale di malattia o la sopravvivenza ⁽³⁸⁾, suggerendo, quindi, la pCR come fattore prognostico indipendente in grado di influenzare il tasso di recidive e la sopravvivenza a lungo termine. Inoltre, i risultati di una recente metanalisi condotta su circa 1800 pazienti suggeriscono che l'utilizzo di due farmaci chemioterapici e le loro modalità di somministrazione sono fattori indipendenti all'analisi multivariata, predittivi del raggiungimento di una risposta completa patologica ⁽³⁹⁾. Sulla base di queste osservazioni, è lecito speculare che un trattamento pre-operatorio molto attivo (in grado di ottenere un tasso elevato di risposte complete

patologiche) possa migliorare la prognosi anche dei pazienti affetti da neoplasie rettale in stadio localmente avanzato.

La Capecitabina è una fluoropirimidina orale che viene convertita in 5-Fluorouracile prevalentemente nei tessuti neoplastici ad opera dell'enzima Timidilato Sintetasi e mima gli effetti farmacocinetici dell'infusione continua. Nel trattamento delle neoplasie del colon-retto in fase metastatica, la capecitabina ha dimostrato una efficacia sovrapponibile alla combinazione 5-Fluorouracile + Acido Folinico, con un più favorevole profilo di tollerabilità ⁽⁴⁰⁾. Un risultato analogo è stato osservato anche nel trattamento adiuvante; lo studio X-Act recentemente pubblicato ha, infatti, dimostrato che i pazienti trattati con 6 mesi di Capecitabina hanno avuto una tossicità minore di quelli trattati con 6 mesi di 5FU-AF, e una sopravvivenza libera da malattia e globale leggermente migliore di quelli trattati con 5FU-AF ⁽⁴¹⁾.

Nel trattamento pre-chirurgico di pazienti con carcinoma rettale localmente avanzato (T3-T4/N+), la Capecitabina è stata utilizzata, in associazione alla radioterapia, alla dose di 1650 mg/die: complessivamente, una risposta completa patologica è

stata osservata in circa il 20% dei casi, mentre circa due terzi dei pazienti hanno avuto un downstaging della malattia ^(42,43).

L'oxaliplatino è un derivato del platino che ha dimostrato di essere attivo nel trattamento del carcinoma colo-rettale. In associazione al 5-Fluorouracile e all'Acido Folinico ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale e libera da progressione nei pazienti affetti da neoplasia in fase metastatica rispetto al solo fluoro-folato ⁽⁴⁴⁾. Inoltre, diversi studi in vivo e in vitro ne hanno affermato il ruolo come agente radiosensibilizzante ⁽⁴⁵⁾. Recentemente è stato pubblicato uno studio tedesco, di fase I/II che saggiava il profilo di tollerabilità e l'attività della combinazione Capecitabina-Oxaliplatino in associazione alla radioterapia, come trattamento pre-operatorio nei pazienti affetti da neoplasia rettale localmente avanzata. Complessivamente sono stati arruolati 32 pazienti: la tossicità dose limitante (DLT) è risultata essere la diarrea e la dose raccomandata di Oxaliplatino per i successivi studi di fase II è stata di 50 mg/mq nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni. Nella seconda parte dello studio è stata valutata l'attività della

combinazione: in tutti i pazienti si è registrato un down-staging di malattia; l'85% dei pazienti con neoplasia T4 ha ricevuto un intervento chirurgico radicale; il 36% dei pazienti ha beneficiato di una chirurgia conservativa dello sfintere; il 19% dei pazienti ha ottenuto una risposta patologica completa ⁽⁴⁶⁾. Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti in studi con analogo schema di chemio-radioterapia e sinora pubblicati solo in forma di abstract ^(47,48).

IL PATOLOGO COME VARIABILE

Un'accurata descrizione anatomopatologica è essenziale per formulare la prognosi e pianificare ulteriori trattamenti adiuvanti/complementari alla chirurgia^(49,50). La diagnosi patologica deve essere oltre che corretta anche completa, poiché il 50% dei referti di carcinoma del retto presenta rilevanti carenze nei parametri istopatologici predittivi⁽⁵¹⁾. Inoltre si riscontra una grande disomogeneità nei referti anatomopatologici tra i differenti centri, da cui deriva l'oggettiva difficoltà nella valutazione comparativa dei risultati tra diverse casistiche.

I più frequenti errori commessi dal patologo sono stati così suddivisi sulla base del potenziale rilievo clinico e sono schematizzati da Nagtegaal⁽⁵²⁾:

- Quelli riguardanti l'estensione della neoplasia (classificazione TNM e descrizione linfonodale), e la completezza dell'escissione locale (inclusione del margine radiale)

- Quelli che possono essere identificati e corretti con un'attenta riesaminazione della scheda per la registrazione del caso (ad esempio la trasposizione delle misurazioni che rappresentano la distanza del tumore dai margini rispettivamente prossimale e distale). Per stabilire la lunghezza del margine di resezione distale, il pezzo va misurato a fresco dopo averlo aperto e disteso. In caso di pezzo operatorio disteso e fissato su tavoletta e formalinizzato, va applicato un fattore correttivo + 12% rispetto al valore ottenuto, corrispondente alla retrazione dei margini, mentre se il campione dopo fissazione in formalina non è preparato su tavoletta il fattore correttivo dovrà essere di + 50%.
- Quelli riguardanti le dimensioni del tumore.

CASISTICA

Dal Febbraio 2004 all'ottobre 2007 sono stati operati 32 pazienti affetti da neoplasie rettali; si trattava di 18 uomini (56%) e 14 donne (44%) l'età media era di 67 anni.

Gli esami di stadiazione utilizzati comprendevano rettoscopia con biopsie, eco trans-rettale, Eco epatica; TAC addome -pelvi; Rx torace.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico; sono state eseguite 22 (68.75%) resezioni anteriori del retto RAR (di cui 2 resezioni alte, 17 basse e 3 ultrabasse) e 10 (31.25%) amputazioni anteriori del retto AAP.

In base alla diagnosi istologica i pazienti sono stati così suddivisi T2 - T3 - T4/N- 19 (59,4%) e in 13 casi (40,7%) T2-T3-T4/N+ così divisi: T2N+ (1); T3N+ (9); T4N+ (3).

Il margine distale è risultato superiore ai 2 cm in 23 casi (71,8%) e inferiore in 9 pazienti (28.2%) (0,5 - 1,5 cm). Il numero medio di linfonodi esaminati è stato 12; a degenza media è stata di 14 giorni.

Le complicanze sono state 1 ictus, 1 deiscenza di colostomia ed una deiscenza anastomotica. La mortalità perioperatoria è stata nulla.

Sei pazienti erano stati sottoposti a trattamento neoadiuvante.

Nel follow-up si sono evidenziati due casi di recidiva locale a sei e 15 mesi dall'intervento. Entrambi i pazienti presentavano compromissione linfonodale all'esame istologico dopo l'intervento ed uno di essi ha sviluppato anche metastasi epatiche.

Al fine di raggiungere nella pratica clinica una standardizzazione delle procedure chirurgiche ed anatomopatologiche abbiamo realizzato una checklist da utilizzare in forma routinaria in cui il chirurgo riporta in modo dettagliato, i dati riguardanti l'intervento ed il patologo quelli relativi all'esame macro-microscopico del pezzo operatorio (**Scheda A; Scheda B**).

SCHEMA: A

Data: _____ Firma: _____

Il Pz. ha ricevuto:

| | | | |
|--|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Radioterapia pre-operatoria? | Si | No |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Chemioterapia pre-operatoria? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Localizzazione del Tumore:

Retto Alto ☐

Retto Medio ☐

Retto Basso ☐

RESEZIONE DEL TUMORE

| | | Si | No |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Escissione locale | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Elettrocoagulazione | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| T.E.M. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| R.A.R. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| A.A.P. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

STADIAZIONE

| Siti osservati? | Presenza di metastasi? | | | Metastasi completamente eliminate? | | |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Si | No | Non valutabile | Si | No | Non valutabile |
| Fegato | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Peritoneo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Omento | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ovaie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Linfonodi peri-rettali/ peri-colici: | Numero di linfonodi esaminati | | Numero di linfonodi positivi | |
|--------------------------------------|-------------------------------|--|------------------------------|--|
| | N°: _____ | | N°: _____ | |
| Linfonodi lungo i tronchi vascolari: | N°: _____ | | N°: _____ | |
| Linfonodi para aorto-cavali: | N°: _____ | | N°: _____ | |

SCHEDA B

Data: _____ Firma: _____

VALUTAZIONE MACROSCOPICA DEL MESORETTOIl Pz. ha praticato Radio/Chemio pre-operatoria: Si ☐ No ☐

Valutazione del Campione: Completo Quasi Completo Incompleto

Sede del tumore: Intraperitoneale Exstraperitoneale

Diametro max. del tumore: _____

Il tumore perfora la fascia mesoretale (pT4): Si ☐ No ☐

Sede del tumore (indicarla sul disegno)

Quadrante anteriore ☐ Quadrante laterale sx. ☐Quadrante posteriore ☐ Quadrante laterale dx. ☐Localizzazione circonferenziale ☐

Distanza dal margine Distale: _____ Distanza dal margine Prossimale: _____

Coinvolgimento del margine Distale: Si ☐ No ☐Coinvolgimento del margine Prossimale: Si ☐ No ☐**ISTOLOGIA**Tipo istologico: Adenocarcinoma Si ☐ No ☐Grado di differenziazione: Ben differenziato ☐Moderatamente differenziato ☐Scarsamente differenziato ☐

Altri tipi di tumore: _____

PROFONDITÀ DI INFILTRAZIONE

Sottomucosa (pT1) ☐ Muscolare propria (pT2) ☐ Oltre la Muscolare (pT3) ☐

Infiltra il peritoneo o gli organi adiacenti (pT4) ☐

Minima distanza del tumore dal margine circonfenziale: _____

DIFFUSIONE METASTATICA

Numero di linfonodi esaminati: _____

Numero di linfonodi positivi: _____

Linfonodi apicali positivi: Si ☐ No ☐

Tecnica di isolamento utilizzata (specificare la metodica): _____

COINVOLGIMENTO DEL MARGINE RADIALE (CRM) (≤ 1 mm)

Massima distanza dal margine coinvolto misurata sulla sezione: _____

Modalità di invasione del CRM: Diretta ☐ Vascolare ☐ Linfonodale ☐

Tumore satellite ☐

Causa del coinvolgimento del CRM:

- a) L'estensione del tumore coinvolge i margini anatomici
- b) Sezioni chirurgiche oblique nel tessuto mesorettale (effetto cono)

ALTRE INFORMAZIONI DIAGNOSTICHE

Invasione Vascolare: Si ☐ No ☐

Presenza di reazione immunitaria: Si ☐ No ☐

Presenza di infiltrato infiammatorio peritumorale: Si ☐ No ☐

STADIAZIONE PATOLOGICA

TNM: T ☐ N ☐ M ☐

Dukes' Stage: A ☐ B ☐ C₁ ☐ C₂ ☐

Radicalità: R₀ ☐ R₁ ☐ R₂ ☐

Nel follow-up accanto alle indagini standard per la valutazione oncologica, universalmente adottate, abbiamo distribuito ai pazienti dei questionari sulla funzionalità urinaria e sessuale per valutare eventuali lesioni dei plessi nervosi (**Fig. 11 - 12**).

Dei 18 pz. di sesso maschile interrogati 3 presentavano disturbi sessuali da prima dell'operazione, 5 soffrivano di ipertrofia prostatica, mentre dopo l'intervento chirurgico 2 riferivano disfunzioni erettili ed 1 lamentava svuotamento incompleto della vescica (rispettivamente score 3; 2; 3).

IPSS (International Prostate Symptom Score)

| | |
|-------------------------------|-----|
| svuotamento incompleto | 0-5 |
| frequenza | 0-5 |
| intermittenza | 0-5 |
| urgenza | 0-5 |
| getto debole | 0-5 |
| disuria (minzione con sforzo) | 0-5 |
| nicturia | 0-5 |

SCORE: 0 = mai

1 = meno di 1 volta su 5

2 = meno della metà delle volte

3 = metà delle volte

4 = più della metà delle volte

5 = quasi sempre

Fig. 11

IIEF (International Index of Erectile Function)

| | |
|-----------------------------------|-----|
| frequenza dell' erezione | 0-5 |
| frequenza dell' eiaculazione | 0-5 |
| rigidità dell' erezione | 0-5 |
| frequenza dell'orgasmo | 0-5 |
| capacità di penetrazione | 0-5 |
| frequenza del desiderio | 0-5 |
| frequenza nel tempo | 0-5 |
| livello del desiderio | 0-5 |
| capacità nel tempo | 0-5 |
| soddisfazione complessiva | 0-5 |
| frequenza durante il rapporto | 0-5 |
| soddisfazione di coppia | 0-5 |
| soddisfazione durante il rapporto | 0-5 |
| godimento durante il rapporto | 0-5 |

SCORE

- 0 = mai**
- 1 = quasi mai**
- 2 = alcune volte, meno della metà delle volte**
- 3 = metà delle volte**
- 4 = più della metà delle volte**
- 5 = quasi sempre**

Fig. 12

CONSIDERAZIONI

La chirurgia del cancro del retto è tra le più impegnative, perché, oltre a dover fronteggiare le difficoltà tecniche che si possono incontrare durante l'intervento, l'operatore deve assicurare buoni risultati funzionali e soprattutto oncologici.

Il chirurgo deve, quando possibile, evitare una stomia, garantendo una buona qualità di vita (continenza, minime sequele genito-urinarie) e assicurare una radicalità oncologica.

Il chirurgo è un fattore prognostico indipendente rilevante. In varie ricerche è sottolineata l'importanza di una preparazione ed interesse specifico al fine di garantire i migliori risultati.

Un'attenta revisione della letteratura, mostra come i casi trattati da operatori con un ridotto numero d'interventi/anno, presentino risultati peggiori in termini di aumento della mortalità, maggiore frequenza di recidive e minor sopravvivenza globale^(53,54). Inoltre si è osservato come i risultati d'operatori di pari esperienza, tendano ad essere migliori negli ospedali che trattano un numero elevato di pazienti⁽⁵⁵⁾ e come i risultati di un chirurgo in formazione, che operi sotto la supervisione di un chirurgo

esperto, non differiscano significativamente dai valori di quest'ultimo⁽⁵⁶⁾.

Ad avvalorare tali dati vi è uno studio svedese condotto su 652 pazienti, sottoposti ad intervento d'escissione totale del mesoretto (TME); da questo lavoro è emerso che l'incidenza di recidive locali va dal 4 al 10% a seconda del numero di TME/anno effettuate dal chirurgo, assumendo come "cut-off " minimo quello di 12 TME/anno⁽⁵⁷⁾ Fig. 14

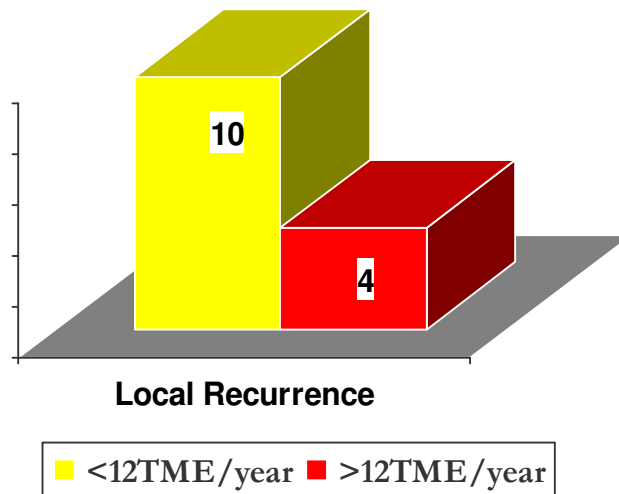


Fig. 13

Non sembrano esserci differenze significative se l'intervento è condotto per via "open" o laparoscopica, come evidenziato in uno studio prospettico randomizzato di 100 paz. operati di T.M.E. per cancro del retto⁽⁵⁸⁾ (Tabella 3)

| <i>Lap vs Open TME</i> | | |
|--------------------------------|-------|---------------------|
| | Lap | open |
| durata intervento (minuti) | 250'. | 197,5' (p < 0.01), |
| perdite ematiche (media - ml) | 350 | 800 (p < 0.01). |
| canalizzazione post-operatoria | | = |
| complicanze maggiori (n) | 15 | 6 (p = 0.03). |
| degenza (media GG) | 10 | 12 (p = 0.04). |
| Risultati oncologici | | = |

Tabella 3

La capacità d'eseguire una TME corretta deve necessariamente far parte del bagaglio di un operatore che si accinge a trattare un paziente con cancro del retto per garantire una minore

percentuale di recidive loco-regionali e di complicanze post-operatorie.

A tal fine il chirurgo deve rispettare i principi fondamentali indicati in **Tabella 4**.

Tabella 4 - CRITERI PER UNA CORRETTA TME

- **INTEGRITÀ DELLA FASCIA MESORETTALE**
- **RISPETTO DEL MARGINE RADIALE**
- **DISSEZIONE LUNGO IL PIANO AVASCOLARE “HOLY PLANE”**
- **CLEARANCE DEL MARGINE DISTALE**
- **EVITARE L’EFFETTO CONO**
- **ADEGUATA LINFADENECTOMIA**

Margine prossimale

La lunghezza del margine di resezione prossimale dovrà essere \geq di 5 cm ed è influenzata principalmente da criteri di appropriato supporto vascolare in relazione al livello di legatura vascolare.

Margine distale

Nei tumori del retto Superiore il mesoretto va asportato sino a 5 cm distalmente al tumore. A sfavore di una TME vi sono il riscontro istologico post-operatorio di una diffusione distale della neoplasia inferiore a 4 cm dal margine inferiore del tumore⁽⁵⁹⁾, la maggiore durata dell'intervento, una maggior richiesta di trasfusioni intra-operatoria, un aumento della morbidità.

Nei tumori del retto Medio - Inferiore è prevista la TME, con un margine di sicurezza di 1 - 2 cm dal tumore. La regola dei 5 cm stabilita sulla base del lavoro di Grinnell⁽⁶⁰⁾, è stata ampiamente rivista sia in considerazione della necessità di procedere ad interventi chirurgici di salvataggio degli sfinteri, sia in conformità a studi patologici sulla diffusione intramurale distale del tumore. Pertanto il margine di sicurezza per la sezione è stato posto dalla maggior parte degli Autori a 2 cm^(61,62,63), sebbene dati recenti indichino come raramente l'estensione distale del tumore superi 1 cm e ciò si verificherebbe soprattutto negli stadi più avanzati. Tale margine pertanto potrebbe risultare sufficiente per la maggior parte dei tumori rettali^(64,65).

Livello di legatura arteriosa

La legatura dell'AMI può essere eseguita in tre modi: **rasente** all'aorta, **alta** (a circa un centimetro dall'origine), **distale** (dopo l'emissione dell'arteria colica di sinistra). Le problematiche sono essenzialmente di tipo oncologico e tecnico.

La legatura all'origine fu proposta da Miles per consentire una più ampia linfadenectomia⁽⁶⁶⁾. Tale criterio oncologico è rimasto valido fino agli inizi degli anni '60, quando Rosi dimostrò che non vi era differenza significativa nella sopravvivenza con o senza asportazione dei linfonodi mesenterici prossimali, ed infatti tali linfonodi se metastatici vennero considerati M1 nelle successive classificazioni TNM⁽⁶⁷⁾. Tale studio fu seguito da altri che hanno confermato lo scarso significato oncologico della linfadenectomia mesenterica alta sia in termini di sopravvivenza che d'accuratezza dello staging postoperatorio^(68,69). Linfonodi positivi all'AMI si riscontrano in meno del 1% dei pazienti⁽⁷⁰⁾.

Le motivazioni tecniche sono anche esse dibattute, poiché, se da una parte la legatura alta permette una migliore mobilizzazione e

quindi un'anastomosi nella pelvi completamente senza tensione, (in particolare per una J pouch)⁽⁷¹⁾, dall'altra demanda l'intera vascolarizzazione del colon discendente all'arteria colica media e alla marginale, con il rischio di compromettere il flusso vascolare a livello dell'anastomosi.

"Holy Plane" e "Cone Effect"

Uno dei principali errori commessi dal chirurgo è l'asportazione incompleta del Mesoretto. Questa può verificarsi quando la dissezione viene condotta alla "cieca" in modo particolare durante lo scollamento posteriore, che deve essere eseguito attraverso un'attenta dissezione anatomica lungo il piano avascolare, che separa l'aponeurosi di Waldeyer e la fascia mesorettale, definito da Heald "the holy plane"⁽⁷²⁾ e ribattezzato da Heidi Nelson "the only plane"⁽¹¹⁾. Se si conduce l'isolamento mesorettale lungo tale piano, non si riscontrano particolari problemi.

Viceversa manovre grossolane che non consentono il sicuro riconoscimento della fascia presacrale, possono dare origine ad emorragie venose di difficile controllo, per la sezione delle vene

presacrali, queste, una volta resecate, tendono a ritrarsi all'interno dell'osso sacro, senza che le loro pareti collabiscano rendendo particolarmente difficili i tentativi d'emostasi, con effetti talvolta letali⁽⁷³⁾. Un altro errore possibile è rappresentato dalla dissezione nel contesto del mesoretto, conseguente a sezioni oblique che producono il "cone effect" di Anderberg, responsabile di residui di tessuto cellulo-linfatico nella pelvi, causa di recidive loco-regionali^(74,75) **(Fig. 14)**.

Durante queste manovre è particolarmente importante evitare infine la perforazione del tumore che è associata ad un aumento delle recidive, indipendentemente dallo stadio anatomopatologico e dalla fissità della neoplasia^(76,77).

La qualità dell'intervento chirurgico è un fattore chiave nella prevenzione delle recidive locali. Per questo motivo si è cercato di valutarne l'efficacia^(78,79), in termini di risultati chirurgici immediati (complicanze) o a distanza (funzionali e oncologici).

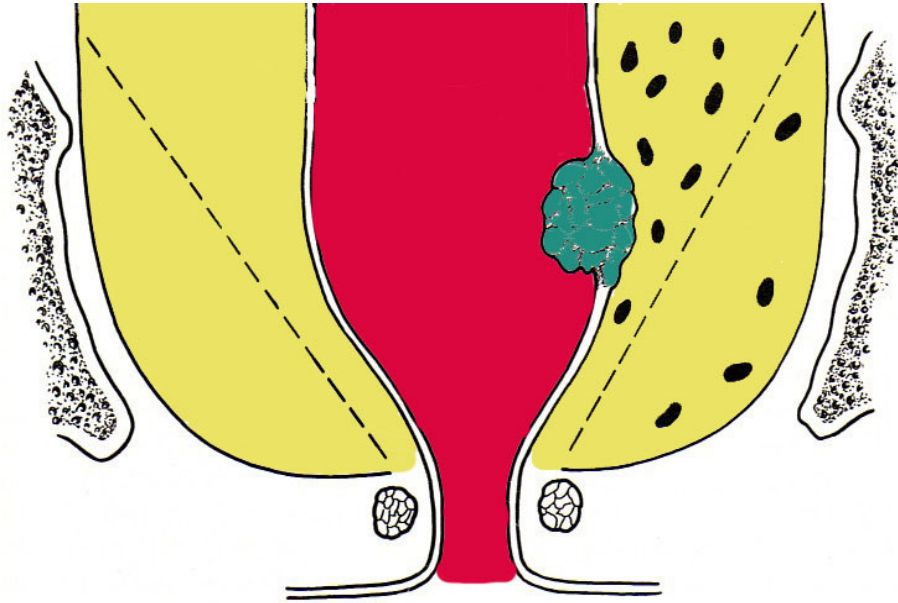


Fig. 14

COMPLICANZE

Una TME ben eseguita comporta una riduzione di complicanze peri-operatorie Carlsen ⁽⁸⁰⁾ comparando la TME con la tecnica tradizionale notò una diminuzione dei tempi operatori, (186' vs 176'), del rischio di perforazione accidentale del retto (16 % vs. 29%). Enker ⁽⁸⁰⁾ sottolineò inoltre una riduzione del sanguinamento e di conseguenza della necessità di trasfusioni ematiche perioperatorie.

La deiscenza dell'anastomosi è la principale fonte di morbidità post-operatoria⁽⁸⁰⁾. Si osserva nel 6-7% dopo resezione anteriore bassa, nel 10-20% dopo resezioni ultrabasse e nelle coloanali⁽¹⁷⁾, con la necessità di una stomia di protezione per le CAA e le LAR con anastomosi a meno di 6 cm dal margine anale^(82,83) Uno studio segnala che l'1,8% dei pazienti operati per cancro del retto viene sottoposto a reintervento, di cui la metà in urgenza⁽⁸⁴⁾. La deiscenza anastomotica dopo escissione totale del mesoretto per cancro del retto è oggetto tra gli altri di un interessante pubblicazione norvegese ⁽⁸⁵⁾.

Lo studio nasce dal problema che la frequenza delle deiscenze dopo anastomosi coloretale o coloanale sembrerebbe aumentata dopo escissione totale del mesoretto.

Sono stati esaminati 1958 pazienti in Norvegia, con un totale di 228 deiscenze (11.6%). Sono state significativamente più frequenti nei maschi, nei pazienti con radioterapia preoperatoria, nelle anastomosi basse (4-6 cm) o ultrabasse (< 3 cm dall'ano).

Con una stomia di protezione il rischio di deiscenza si è ridotto del 60%. La mortalità operatoria (a 30 giorni) è stata più frequente nei casi con deiscenza, mentre la deiscenza non ha aumentato il rischio di recidive locali.

I messaggi conclusivi sono due: le anastomosi basse vanno protette con una stomia e le deiscenze non aumentano le recidive.

Mortalità operatoria varia in base alle condizioni (elezione vs emergenza/urgenza) ed al tipo di intervento (curativo vs palliativo); valori accettabili dovrebbero essere contenuti entro il 5% per la chirurgia d'elezione ed il 20% per quella d'emergenza^(86,87,88).

Qualità di vita

Pazienti con anastomosi basse ed in modo particolare con CAA, soffrono di disturbi funzionali, caratterizzati da aumento e urgenza della defecazione con la necessità di assumere farmaci antidiarroici e diete particolari. Inoltre sono segnalate “urgency” nel 28% ed incontinenza nel 6% ^(89,90). Alcuni dati della letteratura indicano che il confezionamento di un reservoir colico a J riduca tali disturbi^(91,92) e le pouch con diametro di 5 cm sembrano dare risultati migliori rispetto a quelle di dimensioni maggiori⁽⁹³⁾. Da quanto esposto si evince come la resezione intersfinterica proposta da alcuni autori, quale valida alternativa all'intervento di Miles, non possa essere assimilata agli interventi di tipo “conservativo”, sia per ragioni anatomiche, poiché mantiene intatto solo lo sfintere esterno o parte di esso, che dal punto di vista funzionale, poiché una coloanale spesso diventa una “colostomia perineale” con qualità di vita peggiore rispetto a quella successiva a una colostomia addominale terminale⁽⁹⁴⁾.

Sequele genito-urinarie

La TME se da una parte migliora l'incidenza di recidive pelviche ed aumenta la sopravvivenza a distanza, dall'altra è gravata da un'alta morbilità per le disfunzioni genito-urinarie secondarie a lesioni nervose. Per ridurre tali complicanze è stata proposta l'individuazione e conservazione dei nervi con la Nerve Sparing Technique (NST). Grazie a questa metodica si è avuta una netta riduzione di sequele genito-urinarie. La forte disuria presente nel 14,5% dei casi senza NST si è azzerata nei pazienti sottoposti a NST divenendo un disturbo lieve nel 93,2%, così anche l'impotenza (36,1%, vs 9,2%) ed i disturbi dell'eiaculazione (84,3% vs 47% in caso di NST)^(95,96).

I primi studi riguardanti la NST risalgono alla metà degli anni '70 ad opera di Tsuchiya e Ohki, ma solo nel 1982 sulla base di tali ricerche Hojo⁽⁹⁷⁾ pubblicò l'articolo che fece conoscere in occidente la NST, descrivendo i rapporti fra linfadenectomia estesa e conservazione nervosa e il voluto e pianificato sacrificio dei tronchi nervosi, mono o bilateralmente, a seconda dell'estensione del tumore. Tale precisazione storica è importante per capire

come l'associazione tra TME e NST che spesso viene fatta sia sbagliata, poiché esse sono il frutto di due filosofie chirurgiche diverse, il cui unico elemento in comune è l'anno di pubblicazione⁽¹¹⁾.

Soltanto intorno agli anni '90 Heald ed altri autori iniziarono a prendere in considerazione l'importanza d'associare la TME e la salvaguardia del plesso uro-genitale e dei nervi ipogastrici^(98,99) senza compromettere i risultati oncologici.

In base all'estensione della neoplasia, gli autori giapponesi propongono una conservazione più o meno completa dell'innervazione. Quest'ultima è giustificata solo per i tumori T2, mentre la resezione dei nervi ipogastrici con la conservazione completa di quelli pelvici per i T3 e la conservazione solo parziale di questi in caso di adenopatie metastatiche⁽¹⁰⁰⁾.

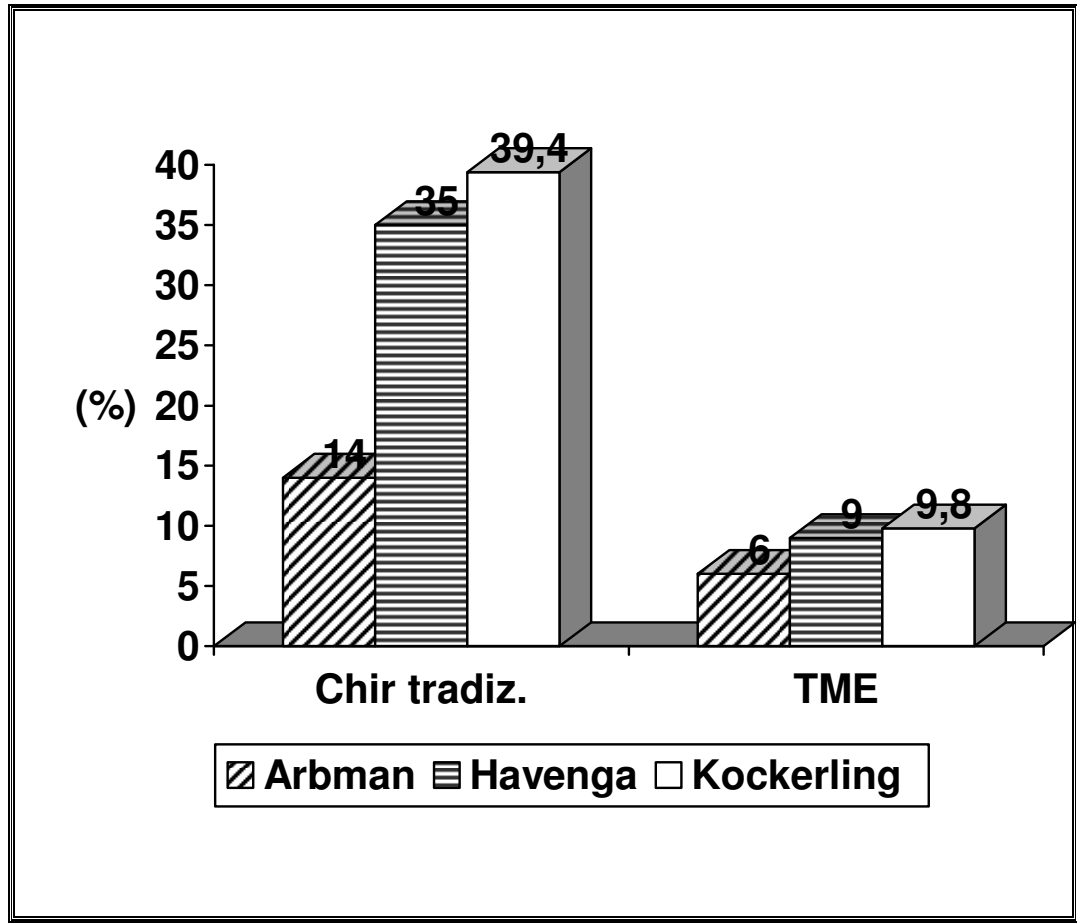
La NST mantiene la funzione uro-genitale, ma se associata a linfadenectomia laterale la funzione sessuale viene danneggiata in oltre il 50 % dei casi ⁽¹⁰¹⁾.

Risultati oncologici

A) Recidive:

Le percentuali di recidiva locale (RL) dopo chirurgia del retto variano dal 3 al 30%.

Nella tecnica di exeresi totale del mesoretto con conservazione dell'innervazione, il tasso di RL è del 4% nella casistica di MacFarlane⁽¹⁰²⁾ e del 7,8% in quella di Enker⁽¹⁰³⁾, (che include solo i casi agli stadi B2 e C). In più studi è messo in risalto il drammatico abbassamento delle percentuali di RL con l'introduzione della TME in confronto ai dati della precedente chirurgia exeretica tradizionale ⁽⁸⁰⁾. (Fig.14)



% RL chirurgia tradizionale vs. TME

Fig.15

Questi tassi, sono ottenuti senza ausilio di terapie neoadiuvanti, dimostrando come il risparmio dell'innervazione sia possibile senza pregiudicare la radicalità oncologica. Diversi fattori sono in gioco (inadeguata escissione del mesoretto, margini non liberi, perforazione del tumore durante l'intervento)^(81,104).

La prevenzione si basa sulla corretta esecuzione dell'Escissione Totale del Mesoretto (TME).

Questa può essere valutata attraverso un attento esame macroscopico del campione, analizzando l'integrità della fascia mesorettale ed il coinvolgimento del margine circonfenziale (CRM) che sono due importanti indicatori d'accuratezza dell'intervento e di stima del rischio di recidiva locale^(105,106,107).

Il grado d'asportazione del mesoretto viene valutato macroscopicamente secondo la classificazione di Quirke⁽¹⁰⁸⁾ in completo, quasi completo e incompleto (**Tabella 5**).

| (TABELLA 5) CLASSIFICAZIONE DI QUIRKE | | | | |
|--|--------------------------|--|---------------------|------------------------------|
| Mesoretto | Massa Mesorettale | Superficie | Effetto cono | Margine Radiale (CRM) |
| COMPLETO (Grado 1) | Adeguate | Nessun difetto più profondo di 5 mm | Assente | Omogeneo |
| QUASI COMPLETO (Grado 2) | Modesta | Lieve irregolarità | Limitato | Poco Irregolare |
| INCOMPLETO (Grado 1) | Piccola | Difetti fino alla muscolare propria | Marcato | Irregolare |

Il concetto di valutazione macroscopica della completezza dell'escissione mesorettale, fornisce al chirurgo, che lavora a stretto contatto con il patologo, l'evidenza oggettiva della qualità dell'intervento, come è dimostrato da un lavoro di Nagtegaal⁽¹⁰⁹⁾. Questo autore ha analizzato 180 pazienti sottoposti a TME suddividendoli in due gruppi in base alla classificazione di Quirke (mesoretto completo ed incompleto). Tale studio ha

mostrato come, nonostante l'intervento fosse stato eseguito da chirurghi esperti, il mesoretto era stato rimosso in maniera macroscopicamente incompleta nel 23,9%, e la distanza dal margine anale era correlata alla completezza dell'escissione. Nel follow-up a 2 anni i tassi di recidiva totale erano stati del 36,1% nel gruppo con mesoretto incompleto rispetto al 20,3% in caso di mesoretto completo.

L'importanza dell'integrità della fascia mesorettale (**Fig.: 18-21**) è quindi fondamentale nell'incidenza delle recidive locali; ponendo particolare attenzione all'analisi della faccia anteriore del mesoretto, che è la sede più frequente di lesioni. Quanto esposto fa capire la necessità dell'interazione tra chirurgo e patologo, questi, infatti, esaminando l'aspetto macroscopico del campione fornirà un feedback sull'intervento, consentendo al chirurgo di rivalutare e migliorare la propria tecnica.

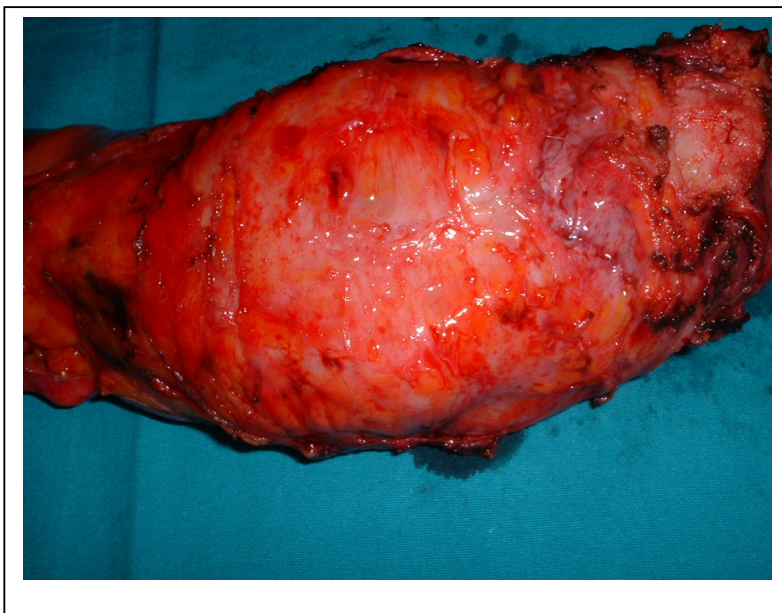


Fig. 16

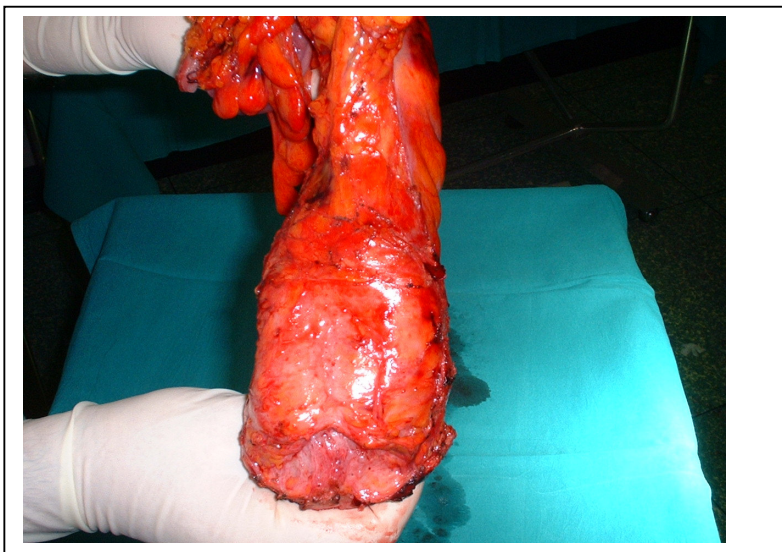


Fig. 17

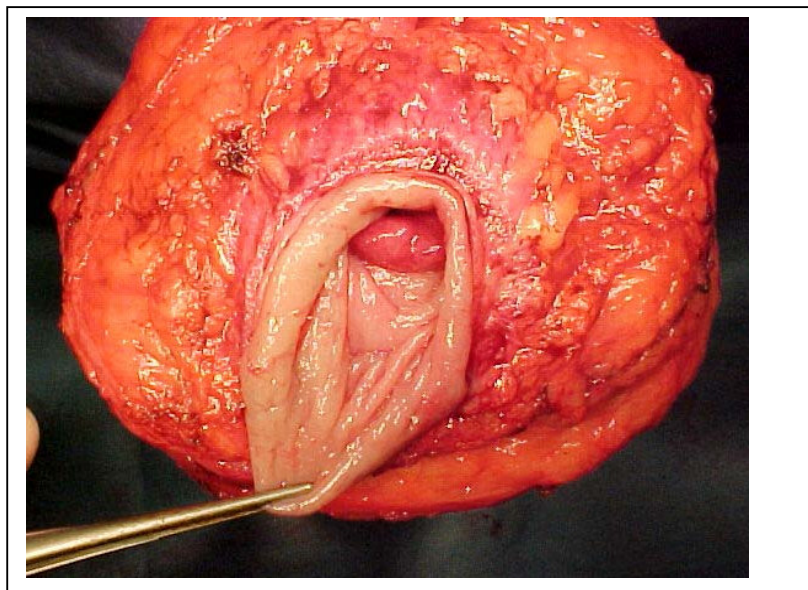


Fig. 18

È indispensabile riportare la distanza millimetrica minima del tumore dal margine radiale; infatti, è dimostrato un aumento del rischio di recidiva se la lesione giunge a meno di 1 mm da questo e in tal caso l'intervento non può essere considerato radicale^(110,111) **(Fig. 20)** L'interessamento del CRM molto spesso è il riflesso di una crescita avanzata del tumore (stadi avanzati), mentre nel caso di neoplasie piccole confinate alla muscolaris propria, senza interessamento linfonodale, la positività del CRM è possibile solo quando il mesoretto non è completamente reciso.

Il margine circonfferenziale ha solo un valore limitato come strumento di valutazione della qualità della chirurgia, sebbene

rimanga un fattore molto importante per la gestione del paziente⁽¹⁰⁹⁾.

Quirke⁽¹⁰⁸⁾ enfatizza il significato prognostico dell'integrità del margine radiale (cioè il piano dei tessuti perirettali, lungo il quale è stata condotta la resezione chirurgica). Questo autore ha esaminato 52 pazienti con cancro del retto, 14 (27%) dei quali presentavano una diffusione laterale del tumore evidenziata con la chinazione del mesoretto seguita da sezioni trasversali. La recidiva locale si era riscontrata in 11 /13 (85%) pazienti con CRM positivo vs 1 /38 (3%) con CRM negativo ($p<0.001$).

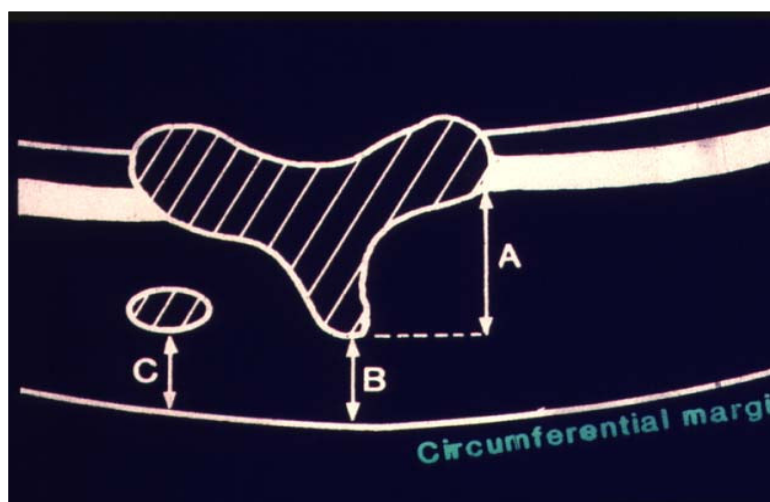
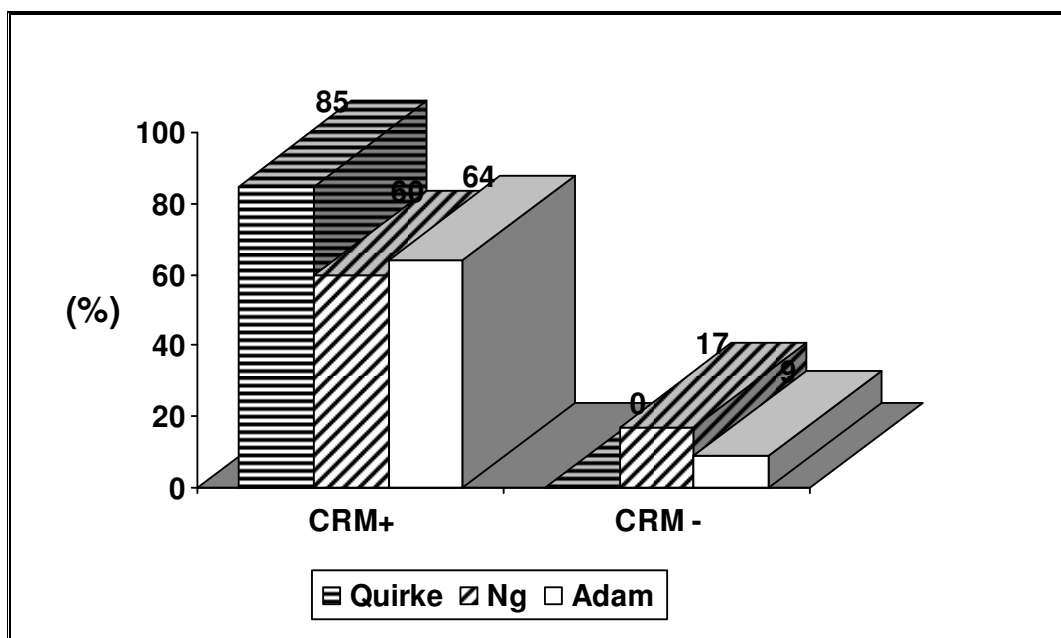


Fig. 19

I dati di Quirke sono stati confermati anche in studi successivi (Fig. 23) ⁽⁸⁰⁾.



% RL dopo TME in caso di positività (CRM+) o negatività (CRM-) dei margini laterali

Fig. 20

La qualità macroscopica del mesoretto dopo escissione curativa è un importante fattore predittivo di RL. Nello studio di Maslekar ⁽¹¹²⁾ in accordo con la classificazione di Quirke in tre gradi (Tabella 5) la percentuale di RL aumenta proporzionalmente all'incompletezza della TME (Tabella 6).

Tabella 6

| <u>TME</u> | <u>pazienti</u> | <u>RL(%)</u> | <u>OR(%)</u> |
|------------|-----------------|--------------|--------------|
| Grade 3 | 61 (47 %), | 1.6 | 1.6 |
| Grade 2 | 52 (40 %), | 5.7 | 17 |
| Grade 1 | 17 (13 %). | 41 | 59 |

I risultati oncologici sono ulteriormente migliorati quando accanto ad una corretta esecuzione della TME si affiancano programmi di radio e/o chemioterapia complementari con percentuali di RL del 2,5-8% e sopravvivenze del 70-80% a 5 anni ⁽⁸⁰⁾.

MacFarlane ⁽⁸⁰⁾ in una casistica ad “alto rischio” (tumori a <12 cm dal margine anale e agli stadi TNM T3-T4) ha riportato un’incidenza complessiva del 5% e sopravvivenza del 78% a 5 anni , ma la RL sale al 32% se si isolano i casi allo stadio Dukes C. Murty ⁽⁸⁰⁾ ha ottenuto risultati simili, enfatizzando il valore prognostico significativo di alcuni parametri come l’invasione

perineurale, lo stato linfonodale, il tipo di intervento (AR vs AAP) l'altezza del tumore.

B) Sopravvivenza:

Dati inglesi indicano una sopravvivenza a 5 anni, per gli stadi Dukes A-B-C del 80, 55, 32%⁽¹¹³⁾. Anche l'esperienza di 10 anni dell'Istituto Europeo di Oncologia è consistente con sopravvivenza (cancro-specifica) del 77% a 5 anni, anche se le loro conclusioni pur riconoscendo sicuri vantaggi alla TME attribuiscono alla radio-chemioterapia neoadiuvante il principale ruolo nel migliorare i risultati futuri ⁽¹¹⁴⁾. Lo studio di Adam ⁽¹¹¹⁾ in linea con la letteratura evidenzia come una corretta escissione del mesoretto sia fortemente condizionante la sopravvivenza a 5 anni con notevoli differenze in caso di positività dei margini laterali (66 vs 15%).

CONCLUSIONI

È indispensabile far ricorso a terapie adiuvanti per ottenere risultati migliori. Sino ad alcuni anni fa la radioterapia prevalentemente post-operatoria era considerata il trattamento adiuvante standard, la successiva associazione con la chemioterapia ha portato ad un miglioramento dei risultati in termini di sopravvivenza sia per la riduzione delle recidive locali che delle metastasi a distanza.

Negli ultimi anni si è sempre più fatta strada l'associazione chemio-radioterapica pre-operatoria, con importanti vantaggi in termini di riduzione del volume neoplastico e della compromissione linfonodale, portando al concetto di retrostadiazione cioè: modifica dello stadio iniziale attribuito ad una neoplasia con il passaggio ad uno stadio più favorevole al momento dell'intervento e con la possibilità di aumentare il numero di interventi che conservano l'apparato sfinteriale.

La terapia neoadiuvante nel cancro del retto è una valida strategia per la prevenzione delle recidive locali e nel controllo della ripresa a distanza purché venga seguita da un'attenta e corretta

tecnica chirurgica che preveda l'escissione totale del mesoretto confermata da uno studio anatomopatologico che se di qualità ed adeguato, resta allo stato l'indicatore prognostico più efficace e predittivo della probabilità di recidive locali e ripresa della malattia, rappresentando per il chirurgo un reale strumento non solo di autovalutazione della tecnica e di superamento della curva d'apprendimento della T.M.E. ma anche di conferma del giusto utilizzo di trattamenti integrati.

BIBLIOGRAFIA

- (1) National Cancer Institute. SEER cancer incidence public-use database, 1973-1998 review. Bethesda, MD, US department of health and human services, public health service, 2000.
- (2) Gordon PH.: *Principles and practice of surgery for the Colon, Rectum and Anus*. Quality Medical Publishing, St Louis 1999: 719-807
- (3) Ger R.: *Surgical anatomy of the pelvis*. Surg Clin Nort Am 1988; 68: 1201
- (4) Rouvière H.: *Anatomie Humaine*. Paris: Masson, 1962
- (5) Fourtainer G et al.: *Cancer du rectum. Anatomie chirurgicale et généralités*. Encycl Méd Chir. Techniques chirurgicales, Appareil digestif 1990 ; 40610
- (6) Crapp AR et al.: *William Waldayer and the rectosacral fascia*. Surg Gynecol Obstet 1974; 138: 252
- (7) Waldayer W.: *Des Bechen*. Bonn: Cohen, 1899
- (8) Denonvilliers C.: *Anatomie du Perinée*. Bull Mem Soc Anat Paris 1836 ; 105-07
- (9) Tobin CE et al.: *Anatomical and surgical restudy of Denonvilliers' fascia*. Surg Gynecol Obstet 1945; 80: 373-88
- (10) Benoit G et al.: *Clivage inter-prostato-rectal: intérêt du fascia de Denonvilliers*. La Press Medicale 1983; 12(42): 2693-4
- (11) Nano M et al.: *La conservazione degli sfinteri nella chirurgia del cancro del retto. Anatomia funzionale*. Archivio ed Atti SIC, 2001, Roma Edizioni L Pozzi, 2001; vol 2
- (12) Tired E.: *Exeresi totale del mesoretto e conservazione dell'innervazione autonoma a destinazione genito-urinaria nella chirurgia del cancro del retto*. Encycl Méd Chir. Paris ; Tecniche Chirurgiche-Addominale. 1998 : Fa 40-610
- (13) Bouchot O et al.: *Les complications sexuelles de la chirurgie rectale chez l'homme : conseils pratiques pour la prise en charge*. Hepato-Gastro 1995 ; 2 : 497-505
- (14) Church JM et al.: *The surgical anatomy of the rectum – a review with particular relevance to the hazards of rectal mobilisation*. Int J Colorect Dis 1987; 2 :158-166

- (15) Lazorthes F et al.: *Anatomie des nerfs pelviens et anastomose iléo-anale*. Ann Chir 1993 ; 47 :996-999
- (16) Williams NS et al.: *The outcome following sprinter-saving resection and abdomino-perineal resection for low rectal cancer*. Br J Surg 1985; 72:595-8
- (17) Karanjia ND et al.: *Leakage form stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum*. Br J Surg 1994; 81: 1224-6
- (18) RCS: *Guidelines for the Management of Colorectal Cancer*. June 1996
- (19) Renda A.: "Colon-retto" in G. Zannini "Chirurgia Generale", UTET edit., 1995.
- (20) Kusunoki M et al.: *Modifaid anoabdominal rectal resection and colonic J-pouch anal anastomosis for lower rectal carcinoma*. Surgery 1992; 112: 876
- (21) Rullier E et al.: *Intersphincteric resection with excision of internal anal sphincter for conservative treatment of very low rectal cancer*. Dis Colon Rectum 1999; 42:1168
- (22) Ueno H et al.: *Prognostic determinants of patients with lateral nodal involvement by rectal cancer*. Ann Surg, 2001; 234:190-97
- (23) Michelassi F et al.: *Morbidity and mortality of wide lymphadenectomy for rectal Adenocarcinoma*. Dis Colon Rectum, 1992; 35: 1143-47
- (24) Cogolo La et al.: *La linfadenectomia pelvica laterale nel cancro del retto sottoperitoneale*. Archivio ed Atti SIC, 2001, Roma Edizioni L Pozzi, 2001; vol 2
- (25) Winde G et al.: *Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs, anterior resection*. Dis Colon Rectum 1996; 39: 969-76
- (26) Ng AK et al.: *Sphincter preservation therapy for distal rectal carcinoma*. Cancer 1997; 79: 671-83
- (27) Whiteway J et al.: *The role of surgical local excision in the treatment of rectal cancer*. Br J Surg 1985; 72: 694-7
- (28) Adachi Y et al.: *Distribution of lymph node metastasis and level of inferior mesenteric artery ligation in colorectal cancer*. J Clin Gastroenterol 1998; 26: 179-8
- (29) Sitzler PJ et al.: *Lymph node involvement and tumor depth in rectal cancers*. Dis Colon Rectum 1997; 40: 1472-6
- (30) NCI *Guidelines* 2001
- (31) Minsky BD et al: *Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. Patterns of failure and survival*. Cancer, 61:1408-16, 1988.

- (32) Frycolm G et al: *Pre or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects*. Dis. Colon Rectum, 36:564-572, 1993.
- (33) Colorectal Cancer Collaborative Group: *Adjuvant therapy for rectal cancer: a sistemic review of 22 randomized trias involved 8507 patients*. Lancet, 358: 1291-1304, 2001.
- (34) Rich TA et al: *Irradiation plus 5-fluorouracil : cellular mechanism of action and treatment schedules*. Semin Radiat Oncol 7: 267-273, 1997.
- (35) O' Connell MJ et al: *Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery*. New Engl J Med 331: 502-507, 1994.
- (36) Meta-analysis Group in Cancer: *Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with in bolus administration in advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol, 16: 301-308, 1998.
- (37) Minsky BD et al: *Enhancement of radiation induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy*. J Clin Oncol 10: 79-84, 1992.
- (38) Balch GC et al : *Prognostic significance of response to neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer*. Proc ASCO 2003, # 1047.
- (39) Hartley AG et al: *An analysis of factors associated with pathological complete response of rectal adenocarcinoma following chemoradiation in phase II/III trias*. Gastrointestinal Cancer Symposium 2004, # 262.
- (40) Van Cutsem E et al: *Oral capecitabine vs intravenous 5FU and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomized, phase II trias*. Br J Cancer, 22: 1190-97, 2004.
- (41) Cassidy J et al: *Capecitabine vs bolus 5FU-leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer: efficacy results of a phase II trial*. Proc ASCO 2004, # 3509.
- (42) Kocakova I et al : *Combined therapy for locally advanced rectal adenocarcinoma with capecitabine and concurrent radiotherapy*. Proc ASCO 2003, # 1295.
- (43) Kim JS et al: *Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer*. Int J Rad Oncol Biol Phys, 54: 403-408, 2002.

- (44) De Gramont et al: *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol, 18: 2938-2967, 2000.
- (45) Cividalli A et al: *Radiosensitization by oxaliplatin in a mouse adenocarcinoma: Influence of treatment schedule*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 1092-1098, 2002.
- (46) Rodel C et al: *Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer*. J Clin Oncol, 21: 3098-3104, 2003.
- (47) Chau I et al: *Twelve weeks of neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and TME in MRI defined poor risk locally advanced rectal cancer resulted in promising tumor regression and rapid symptomatic relief*. Proc ASCO 2003, # 1087.
- (48) Duck LR et al: *A phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with locally advanced rectal adenocarcinoma*. Proc ASCO 2004, # 3552.
- (49) Zamboni G et al.: *Adeno-carcinoma del retto-colon. Linee guida e criteri diagnostici minimi*. Pathologica 1999; 91: 286-94
- (50) Compton CC.: *Update protocol for examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas and tumors of the vermiform appendix*. Arch Pathol Lab Med 2000; 124 1016-25
- (51) Bull AD et al.: *Colorectal cancer pathology reporting: a regional audit*. J Clin Pathol 1997; 50: 138-42
- (52)) Nagtegaal ID et al.: *Pathology data in the central databases of multicenter randomized trials need to be based on pathology reports and controlled by trained quality managers*. J Clin Oncol 2000 Apr; 18(8): 1771-9
- (53) Porter GA et al.: *Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer*. Ann Surg 1998;227:157-67
- (54) Rosen L et al.: *Variations in colon and rectal surgical mortality. Comparison of specialties with a state-legislated database*. Dis Colon Rectum 1996; 39: 129-35
- (55) Harmon JW et al.: *Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection*. Ann Surg 1999; 230: 404-11

- (56) Singh KK et al.: *Outcome in patients with colorectal cancer managed by surgical trainees.* Br J Surg 1999; 86: 1332-6
- (57) Martling A et al.: *The surgeon as a prognostic factor after introduction of total Mesorectal excision in the treatment of rectal cancer.* Br J Surg 2002; 89(8): 1008-13
- (58) Veenhof AA et al.: *Laparoscopic versus open total mesorectal excision: a comparative study on short-term outcomes. A single-institution experience regarding anterior resection and abdominoperineal resection.* Dig. Surg 2007; 24 (5): 367 - 74
- (59) Lopez-Kostner F et al.: *Total mesorectal excision is not necessary for cancers of upper rectum.* Surgery 1998; 124: 612-7
- (60) Grinnell RS et al.: *Distal intramural spread of carcinoma of the colon and rectosigmoid.* Sur Gynecol Obst 1954; 99:421-30
- (61) Williams NS et al.: *Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal spread and patient's survival.* Br J Surg 1983; 70:150-4
- (62) Hojo K et al.: *Anastomotic recurrence after sphincter saving resection for rectal cancer. Length of distal clearance of the bowel.* Dis Colon Rectum 1986; 29:11-14
- (63) Gordon PH.: *Malignant neoplasms of the rectum.* Quality Medical Publishing, St Louis 1999
- (64) Shirouzu K et al.: *Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery.* Cancer 1995; 76: 388-92
- (65) Andreola S et al.: *Distal intramural spread in Adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis.* Dis Colon Rectum 1997; 40:25-9
- (66) Miles E.: *A method of performing abdominopelvic excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon.* Lancet 1908; 2: 1812-13
- (67) Rosi PA et al.: *A ten years study of hemicolectomy in the treatment of carcinoma of the left half of the colon.* Surg Gynecol Obst 1962; 114: 15-24
- (68) Hida J et al.: *Indication for using high ligation of the inferior mesenteric artery in the rectal cancer surgery.* Dis Colon Rectum 1998; 41(8): 984-91
- (69) ASCRS: *Practice parameters for the treatment of rectal carcinoma.* 1999
- (70) Adachi Y et al.: *Distribution of lymph node metastasis and level of inferior mesenteric artery ligation in colorectal cancer.* J Clin Gastroenterol 1998; 26:179-82

- (71) Dworkin MJ et al.: *Effect of inferior mesenteric artery ligation on blood flow in the marginal artery-dependent sigmoid colon.* J Am Coll Surg 1996; 183: 357-60
- (72) Heald RJ et al.: *Results of radical surgery for rectal cancer.* World J Surg 1992; 16: 848
- (73) Wang K et al.: *New concepts in severe presacral hemorrhage during proctectomy.* Arch Surg 1995; 120:1013-20
- (74) Anderberg B et al.: *The EEA-stapling device in anterior resection for carcinoma of the rectum.* Acta Chir Scand 1983; 149:99
- (75) Cawthorn SJ et al.: *Extent of Mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factor after surgery for rectal cancer.* Lancet 1991; 335:1055-9
- (76) Phillips RKS et al.: *Local recurrence following "curative" surgery for large bowel cancer.* Br J Surg 1984; 71: 12-20
- (77) Wiggers T et al.: *Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resection.* Dis Colon Rectum 1988; 31:33-41
- (78) Hermanek P et al.: *The German experience: The surgeon as a prognostic factor in colon and rectal surgery.* Sur Onc Clin North Am 2000; 9: 33-49
- (79) Kingston RD et al.: *Colorectal surgeons in district general Hospital produce similar survival outcomes to their teaching hospital colleagues: Review of 5-year survival in Manchester.* J R Coll Surg Edinb 1992; 37: 235-237
- (80) Murty M et al.: *Current status of total mesorectal excision and autonomic nerve preservation in rectal cancer.* Seminars in Surgical Oncology 2000; 19: 321-328
- (81) Porter GA et al.: *Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer.* Ann Surg 1998; 227: 157-167
- (82) Dehni N et al.: *Long-term functional outcome after low anterior resection: comparison of low colorectal anastomosis and colonic J-pouch-anal anastomosis.* Dis Colon Rectum 1998; 41: 817-22
- (83) Poon RT et al.: *Prospective evaluation of selective defunctioning stoma for low anterior resection with total mesorectal excision.* World J Surg 1999; 23: 463-7
- (84) Isbister WH.: *Unplanned return to operating room.* Aust N Z J Surg 1998; 68: 143-46
- (85) Eriksen MT et al.: *Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients.* Colorectal Dis. 2005 Jan, 7 (1): 51-7

- (86) McArdle CS et al.: *Prospective study of colorectal cancer in the West of Scotland: ten-year follow-up*. Br J Surg 1990; 77: 280-2
- (87) Allum WH et al.: *Cancer of the colon and rectum in the West Midlands, 1957 – 1981*. Br J Surg 1994; 81: 1060-3
- (88) Hermanek P et al.: *The importance of volume in colorectal cancer surgery*. Eur J Surg Cancer 2000; 22: 213-15
- (89) Paty PB et al.: *Treatment of rectal cancer by low anterior resection with coloanal anastomosis*. Ann Surg 1994; 219(4): 365-73
- (90) Williams NS et al.: *Physiological and functional outcome following ultra-low anterior resection with colon pouch-anal anastomosis*. Br J Surg 1998; 85: 1029-35
- (91) Dennett ER et al.: *Misconceptions about the colonic J-pouch: what the accumulating data show*. Dis Colon Rectum 1999; 42: 804-11
- (92) Dennett ER et al.: *Misconceptions about the colonic J-pouch: what the accumulating data show*. Dis Colon Rectum 1999; 42: 804-11
- (93) Hida J et al.: *Functional outcome after low anterior resection with low anastomosis for rectal cancer using colonic J-pouch. Prospective randomized study for determination of optimum pouch size*. Dis Colon Rectum 1996; 39: 986-91
- (94) Di Matteo G.: *Cancro del retto: la conservazione dello sfintere*. Archivio ed Atti SIC, 2001, Roma Edizioni L Pozzi, 2001; vol 2
- (95) Yasutomi M et al.: *Advances in rectal cancer surgery in Japan*. Dis Colon Rectum, 1997; 40s :74-79
- (96) Bolognese A.: *Significato, estensione e controllo di qualità della linfadenectomia nel cancro coloretale*. Archivio ed Atti SIC, 2002, Roma Edizioni L Pozzi, 2002; vol 2
- (97) Hojo K et al.: *The effectiveness of wide anatomical resection and radical lymphadenectomy for patients with rectal cancer*. Jpn J Surg 1982; 12: 111-16
- (98) Heald RJ et al.: *Radical pelvic surgery with preservation of sexual function*. Ann Surg 1988; 208: 391-400
- (99) Heald RJ.: *Breaching the mesorectum*. Lancet 1990; 335:1067-68

- (100)) Moriya Y et al.: *Patterns of recurrence after nerve-sparing surgery for rectal Adenocarcinoma with special reference to loco-regional recurrence*. Dis Colon Rectum 1995; 38: 1162-1168
- (101) Kyo K et al.: *Impact of autonomic nerve preservation and lateral node dissection on male urogenital function after total mesorectal excision for lower rectal cancer*. World J. Surg 2006 Jun; 30 (6): 1014-9
- (102) MacFarlane JK et al.: *Mesorectal excision for rectal cancer*. Lancet 1993; 341: 457-60
- (103) Enker W et al.: *Total Mesorectal excision in operative treatment of carcinoma of rectum*. J Am Coll Surg 1995; 181: 335-346
- (104) Porter GA et al.: *Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer*. Ann Surg 1998; 227: 157-167
- (105) Quirke P.: *Limitations of existing systems of staging for rectal cancer*, in Soreide O, Norstein J (eds): *Rectal Cancer Surgery: Optimisation, Standardisation, Documentation*. Berlin, Germany, Springer-Verlag, 1997:63-81
- (106) Quirke P et al.: *Local recurrence of rectal Adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision*. Lancet 2 1986: 996-999
- (107)) Nagtegaal ID et al.: *Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: Not one millimetre but two millimetres is the limit*. Am J Surg Pathol 2002 Mar; 26(3) : 350-7
- (108) Bull AD et al.: *Colorectal cancer pathology reporting: a regional audit*. J Clin Pathol 1997; 50: 138-42
- (109) Nagtegaal ID et al.: *Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: Clinical significance of the pathologist quality control*. Journal of Clinical Oncology 2002 April; Vol 20: 1729-34
- (110) Cawthorn SJ et al.: *Extent of Mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factor after surgery for rectal cancer*. Lancet 1991; 335:1055-9
- (111) Adam IJ et al.: *Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer*. Lancet 1994; 344:707-11
- (112) Maslekar S et al.: *Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer*. Dis. Colon Rectum 2007 Feb.; 50 (2); 168-75
- (113) Slaney G.: *Cancer of the large bowel*. Mac Millan Press, 1991

(114) Chiappa et al.: *Risultati nel cancro del retto basso dopo l'introduzione dell'escissione totale del mesoretto: l'esperienza di 10 anni all'Istituto Europeo di Oncologia*. Int. Journ. Colorectal Disease; 2005 Mag. 20 N.3